

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aboxoma 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg apiksabaani.  
INN. *Apixabanum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus "2,5".

Tableti mõõtmed: läbimõõt ligikaudu 6 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Venoosse trombemboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamiseks.

Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga täiskasvanud patsientidel, kellel on üks või mitu riskitegurit, nagu eelnev ajuinfarkt või transitoorne isheemiline atakk, vanus  $\geq 75$  aastat, hüpertensioon; diabeet, sümptomaatiline südamepuudulikkus (NYHA klass  $\geq$  II).

Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning SVT ja KATE taastekke ennetamine täiskasvanutel (hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE patsiendid vt lõik 4.4).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

*Venoosse trombemboolia ennetamine (venous thromboembolism prophylaxis, VTEp): plaanilisel puusa- või põlveliigese asendamise operatsioonil*

Apiksabaani soovitatav annus on 2,5 mg, manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas. Algannus tuleb manustada 12...24 tundi pärast operatsiooni.

Selle ajavahemiku piires võib arst kaaluda antikoagulantravi varasema alguse võimalikku kasu VTE profülaktikaks võrreldes operatsioonijärgse verejooksuohuga.

*Patsiendid, kellele tehakse operatsioon puusaliigese paigaldamiseks*  
Soovitatav ravi kestus on 32...38 päeva.

*Patsiendid, kellele tehakse operatsioon põlveliigese paigaldamiseks*  
Soovitav ravi kestus on 10...14 päeva.

*Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (non-valvular atrial fibrillation, NVAF)*

Apiksabaani soovitatav annus on 5 mg, manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas.

*Annuse vähendamine*

Apiksabaani soovitatav annus on 2,5 mg, manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas patsientidele, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF) ja vähemalt kaks järgnevatest tunnustest: vanus  $\geq 80$  aastat, kehakaal  $\leq 60$  kg või seerumi kreatiniinitase  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromooli/l).

Ravi peab olema pikaegne.

*SVT ja KATE ravi ning SVT ja KATE taastekke ennetamine (VTEt)*

Apiksabaani soovitatav annus ägeda SVT ja KATE raviks on suukaudselt 10 mg kaks korda ööpäevas esimese seitsme päeva jooksul ning edaspidi suukaudselt 5 mg kaks korda ööpäevas. Kehtivate ravijuhendite kohaselt tuleb lühiajalise (vähemalt kolmekuulise) ravi määramisel võtta arvesse ajutisi riskitegureid (nt hiljutine operatsioon, trauma, liikumisvõimetus).

Apiksabaani soovitatav annus korduva SVT ja KATE ennetamiseks on suukaudselt 2,5 mg kaks korda ööpäevas. Kui näidustatud on korduva SVT ja KATE ennetamine, tuleb annuse 2,5 mg kaks korda ööpäevas võtmist alustada pärast kuuekuulist ravi apiksabaani 5 mg annusega kaks korda ööpäevas või mõne teise antikoagulandiga, nagu on kirjeldatud allpool toodud tabelis 1 (vt ka lõik 5.1).

**Tabel 1. Soovitavad annused (VTEt)**

	Annustamisskeem	Maksimaalne ööpäevane annus
SVT või KATE ravi	10 mg kaks korda ööpäevas esimese seitsme päeva jooksul	20 mg
	Seejärel 5 mg kaks korda ööpäevas	10 mg
SVT ja/või KATE taastekke ennetamine pärast SVT või KATE kuuekuulise ravi lõpetamist	2,5 mg kaks korda ööpäevas	5 mg

Ravi kogukestus tuleb määrata kindlaks individuaalselt pärast ravimi kasu ja verejooksu riski suhte põhjalikku hindamist (vt lõik 4.4).

*Vahelejäänud annus*

Kui annus on jäänud manustamata, peab patsient Aboxoma<sup>®</sup> võtma otsekohe ning seejärel jätkama ravimi manustamist kaks korda ööpäevas nagu varem.

*Ravi muutmine*

Parenteraalselt antikoagulantidelt võib Aboxoma<sup>®</sup>le (ja vastupidi) üle minna järgmise annuse manustamiseks ettenähtud ajal (vt lõik 4.5). Mainitud ravimeid ei tohi samaaegselt manustada.

*Üleminek vitamiin K antagonistide (VKA) kasutamisel Aboxoma<sup>®</sup>le*

Kui patsient läheb vitamiin K antagonistide (VKA) kasutamisel üle Aboxoma<sup>®</sup>le, tuleb varfariini või muu VKA kasutamine lõpetada ja Aboxoma kasutamist alustada, kui rahvusvaheline normitud suhe (*international normalised ratio*, INR) on  $< 2$ .

*Üleminek Aboxoma kasutamisel vitamiin K antagonistile (VKA)*

Kui patsient viiakse Aboxoma kasutamisel üle ravile vitamiin K antagonistiga, tuleb Aboxoma manustamist jätkata vähemalt 2 päeva pärast vitamiin K antagonistiga ravi alustamist. Pärast kahepäevast Aboxoma manustamist koos vitamiin K antagonistiga tuleb enne järgmise Aboxoma annuse manustamiseks ettenähtud aega määrata INR. Aboxoma manustamist koos vitamiin K

antagonistiga tuleb jätkata kuni INR on  $\geq 2$ .

#### Eakad

VTEp ja VTEt – annuse muutmine ei ole vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

NVAF – annuse muutmine ei ole vajalik, välja arvatud juhul, kui patsiendi näitajad vastavad annuse vähendamise kriteeriumitele (vt lõik 4.2 alguses, „Annuse vähendamine“).

#### Neerukahjustus

Kerge ja keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidele kehtivad järgmised soovitusel:

- venoosse trombemboolia ennetamiseks plaanilise puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni korral (VTEp), SVT ja KATE raviks ning SVT ja KATE taastekke ennetamiseks (VTEt) ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2);
- ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamiseks patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF) ja kelle seerumi kreatiniin on  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromooli/l) seoses vanusega  $\geq 80$  aasta või kehakaaluga  $\leq 60$  kg, tuleb annust vähendada ülalkirjeldatu kohaselt. Teiste annuse vähendamise kriteeriumide (vanus, kehakaal) puudumisel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) patsientidele kehtivad järgmised soovitusel (vt lõigud 4.4 ja 5.2):

- apiksabaani tuleb kasutada ettevaatusega venoosse trombemboolia ennetamiseks plaanilise puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni korral (VTEp), SVT ja KATE raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks (VTEt);
- mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia (NVAF) patsientidel ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamiseks tuleb kasutada apiksabaani madalamat annust 2,5 mg kaks korda ööpäevas.

Kuna puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on  $< 15$  ml/min või kes saavad dialüüsi, ei soovitata apiksabaani nendel patsientidel kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### Maksakahjustus

Aboxoma on vastunäidustatud patsientidel, kellel esinev maksahaigus on seotud koagulopaatia ja kliiniliselt olulise verejooksuohuga (vt lõik 4.3).

Ravimit ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Ravimit peab kasutama ettevaatusega kerge või keskmise raskusega maksakahjustuse korral (Child-Pugh' aste A või B). Kerge või keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei ole vaja annust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kliinilistes uuringutes ei osalenud patsiendid, kellel oli kõrgeenenud maksaensüümidealaniini aminotransferaasi (ALAT)/aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsus  $> 2$  x kõrgem normivahemiku ülempiirist või üldbilirubiini tase  $\geq 1,5$  x kõrgem normivahemiku ülempiirist. Seetõttu peab Aboxoma't nendel patsientidel kasutama ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Enne Aboxoma kasutamist tuleb teha maksafunktsiooni test.

#### Kehakaal

VTEp ja VTEt – Annuse muutmine ei ole vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

NVAF – Annuse muutmine ei ole vajalik, välja arvatud juhul, kui patsiendi näitajad vastavad annuse vähendamise kriteeriumitele (vt lõik 4.2 alguses, „Annuse vähendamine“).

### Sugu

Annuse muutmise ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

### Kateeterablatsioonile suunatud patsiendid (NVAF)

Patsiendid, kellele tehakse kateeterablatsioon, võivad jätkata ravi apiksabaaniga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

### Kardioversioonile suunatud patsiendid

Apiksabaaniga ravi võib alustada või jätkata kardioversiooni vajavatel NVAF-patsientidel.

Patsientidel, kes ei ole varem antikoagulantravi saanud, tuleb kehtivate ravijuhendite kohaselt kaaluda enne kardioversiooni vasaku koja trombi välistamist piltuuringuga (nt transösofageaalne ehk ehkardiograafia (*transesophageal echocardiography*, TEE) või kompuutertomograafia (KT) uuring).

Apiksabaaniga ravi alustavate patsientide puhul tuleb enne kardioversiooni manustada piisava antikoagulatsiooni tagamiseks 5 mg kaks korda ööpäevas vähemalt 2,5 päeva (5 üksikannust) (vt lõik 5.1). Kui patsiendi näitajad vastavad annuse vähendamise tingimustele, tuleb annust vähendada ja manustada 2,5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas vähemalt 2,5 päeva (5 üksikannust) (vt lõigud „Annuse vähendamine“ ja „Neerukahjustus“ ülalpool).

Kui kardioversioon tuleb teha enne viie annuse apiksabaani manustamist, tuleb ravi alustada 10 mg küllastusannusega ning seejärel jätkata 5 mg annusega kaks korda ööpäevas. Kui patsient vastab annuse vähendamise tingimustele [vt lõigud „Annuse vähendamine“ ja „Neerukahjustus“ eespool]), tuleb küllastusannusena manustada 5 mg ravimit ning seejärel jätkata 2,5 mg annusega kaks korda ööpäevas. Küllastusannus tuleb manustada vähemalt kaks tundi enne kardioversiooni (vt lõik 5.1).

Kõigil patsientidel, kellele tehakse kardioversioon, tuleb enne kardioversiooni alustamist veenduda, et patsient on võtnud apiksabaani vastavalt ettekirjutustele. Ravi alustamise ja kestuse määramisel tuleb arvestada kardioversioonile suunatud patsientide antikoagulantravi kohta kehtivate juhustega.

### NVAF-i ja ägeda koronaarsündroomiga (acute coronary syndrome, ACS) ja/või perkutaanse koronaarinterventsiooni läbinud (percutaneous coronary intervention, PCI) patsiendid

Apiksabaani kasutamise kohta NVAF-iga patsientidele soovitatavas annuses on piiratud ravikogemus, kui apiksabaani kasutatakse ägeda koronaarsündroomiga patsientidel ja/või PCI läbinud patsientidel hemostaasi saavutamise järel kombinatsioonis antiagregantraviga (vt lõigud 4.4, 5.1).

### Lapsed

Aboxoma ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Aboxoma tuleb neelata koos veega, kas koos toiduga või ilma.

Patsientidel, kes ei ole võimelised tablette tervena alla neelama, võib Aboxoma tabletid purustada ja suspenderida vees või 5% glükoosi vesilahuses või õunamahlas või segada õunapüreega ja manustada kohe suu kaudu (vt lõik 5.2). Samuti võib Aboxoma tabletid purustada ja suspenderida 60 ml vees või 5% glükoosi vesilahuses ja manustada kohe nasogastraalsondi kaudu (vt lõik 5.2).

Purustatud Aboxoma tabletid on vees, 5% glükoosi vesilahuses, õunamahlas ja õunapürees stabiilsed kuni 4 tundi.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Kliiniliselt oluline äge verejooks.
- Maksahaigus, millega on seotud koagulopaatia ja kliiniliselt oluline verejooksuohu (vt lõik 5.2).
- Haiguskoht või seisund, mis võib olla raske veritsuse oluliseks riskifaktoriks. Siia kuuluvad olemasolev või hiljuti esinenud seedekulgla haavand, suure veritsusriskiga pahaloomuliste kasvaja olemasolu, hiljuti esinenud aju- või seljaaju vigastus, hiljutine aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon, hiljuti esinenud intrakraniaalne verejooks, teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariksid, arteriovenoossed väärarendid, vaskulaarsed aneurüsmid või rasked intraspinaalsed või intratserebraalsed vaskulaarsed häired.
- Samaaegne ravi mõne teise antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariinid, madala molekulmassiga hepariinid (nt enoksapariin, daltepariin), hepariini derivaadid (nt fondapariin), suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, rivaroksabaan, dabigatraan), välja arvatud erijuhul, kui muudetakse antikoagulantravi (vt lõik 4.2), kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annustes, mis on vajalikud avatud tsentraalse venoosse või arteriaalse kateetri säilitamiseks või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse kodade virvendusarütmia korral tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Verejooksuohu

Sarnaselt teiste antikoagulantidega tuleb apiksabaaniga ravi saavaid patsiente hoolikalt jälgida verejooksuohu suhtes. Ravimit on soovitatav ettevaatusega kasutada haigusseisundite korral, millega kaasneb suurenenud verejooksuohu. Raske verejooksu tekkimisel tuleb apiksabaani manustamine lõpetada (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Kuigi ravi apiksabaaniga ei nõua ekspositsiooni rutiinset jälgimist, võib kalibreeritud kvantitatiivsest anti-faktor Xa analüüsist olla kasu erandolukordades, kus apiksabaani ekspositsiooni teadmine võib aidata teha kliinilisi otsuseid, nt üleannustamise või erakorralise operatsiooni puhul (vt lõik 5.1).

Saadaval on aine, mis tühistab apiksabaani anti-faktor Xa aktiivsuse.

##### Koostoime teiste hemostaasi mõjutavate ravimitega

Suurenenud veritsusohu tõttu on samaaegne ravi teiste antikoagulantidega vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Apiksabaani samaaegne kasutamine trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivate ravimitega suurendab veritsusriski (vt lõik 4.5).

Ettevaatlik peab olema juhul, kui patsiendid saavad samal ajal ravi selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI-d), serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI-d) või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d), sealhulgas atsetüülsalitsüülhappega.

Pärast operatsiooni ei ole teiste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite samaaegne kasutamine koos apiksabaaniga soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsientide puhul, kellel esineb kodade virvendusarütmia ja kelle seisund nõuab ühe või kahe preparaadiga antiagregantravi, tuleb enne selle ravi kombineerimist apiksabaaniga võimalikke kasulikke toimeid ja riske hoolikalt hinnata.

Kodade virvendusarütmia patsientidel tehtud kliinilises uuringus suurendas atsetüülsalitsüülhappe samaaegne kasutamine apiksabaani kasutamisel täheldatud raskete veritsuste riski 1,8%-lt aastas 3,4%-ni aastas ja varfariini kasutamisel 2,7%-lt aastas 4,6%-ni aastas. Selles kliinilises uuringus kasutati kahe preparaadiga antiagregantravi harva (2,1%) (vt lõik 5.1).

Uuringus osalesid kodade virvendusarütmia ja ägeda koronaarsündroomiga patsiendid ja/või PCI läbinud patsiendid, keda plaaniti 6 kuu jooksul ravida P2Y12 inhibiitoriga kas koos atsetüülsalitsüülhappega või ilma ning suukaudse antikoagulandiga (apiksabaan või vitamiin K

antagonist). Atsetüülsalitsüülhappe samaaegne kasutamine suurendas ISTH (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*) kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu riski apiksabaaniga ravitud uuritavate seas 16,4%-lt aastas 33,1%-ni aastas (vt lõik 5.1).

Kliinilises uuringus suure riskiga ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kellel ei esinenud kodade virvendusarütmiaid, kuid esinesid mitmed südamega seotud ja mitteseotud kaasuvad haigused ning kes said atsetüülsalitsüülhapet või atsetüülsalitsüülhappe ja klopidoogreeli kombinatsiooni, teatati ISTH kriteeriumitele vastava raske verejooksu riski olulisest suurenemisest apiksabaani samaaegsel kasutamisel (5,13% aastas) võrreldes platseeboga (2,04% aastas).

#### Trombolüütiliste ainete kasutamine ägeda isheemilise insuldi raviks

On väga vähe kogemusi trombolüütiliste ainete kasutamises ägeda isheemilise insuldi raviks patsientidel, kes kasutavad apiksabaani (vt lõik 4.5).

#### Südameklapiproteesiga patsiendid

Virvendusarütmia või ilma selleta südameklapiproteesiga patsientidel ei ole apiksabaani ohutust ja efektiivsust uuritud. Seetõttu ei ole apiksabaani kasutamine sellel puhul soovitatav.

#### Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (DOAC), sealhulgas apiksabaani, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja kellel diagnoositakse antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kelle kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud korduva tromboosi juhtude suurema esinemissagedusega võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

#### Operatsioonid ja invasiivsed protseduurid

Apiksabaani manustamine tuleb lõpetada vähemalt 48 tundi enne plaanilist operatsiooni või invasiivseid protseduure, millega kaasneb mõõdukas või suur veritsusrisk. See hõlmab protseduure, mille puhul ei saa välistada kliiniliselt olulise veritsuse võimalust või mille puhul on veritsuse tekkimine vastuvõetamatu.

Apiksabaani manustamine tuleb lõpetada vähemalt 24 tundi enne plaanilist operatsiooni või invasiivset protseduuri, millega kaasneb väike veritsusrisk. See hõlmab protseduure, mille puhul peab igasugune tekkida võiv veritsus olema minimaalne, oma asukohas mitte kriitiline või kergesti kontrollitav.

Kui operatsiooni või invasiivset protseduuri edasi lükata ei õnnestu, tuleb rakendada sobivaid ettevaatusabinõusid, võttes arvesse suurenenud veritsusriski. Veritsusriski tuleb hinnata protseduuri hädavajalikkuse suhtes.

Apiksabaani kasutamist tuleb pärast invasiivset protseduuri või kirurgilist operatsiooni jätkata niipea kui võimalik, eeldusel et kliiniline situatsioon seda lubab ja piisav hemostaas on tagatud (kardioversiooni kohta vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellele tehakse kodade virvendusarütmia korral kateeterablatsioon, ei pea ravi apiksabaaniga katkestama (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

#### Kasutamise ajutine katkestamine

Kui antikoagulantide, sh apiksabaani kasutamine katkestatakse aktiivse veritsuse, plaanilise operatsiooni või invasiivse protseduuri tõttu, suureneb patsientidel tromboosioht. Ravis tuleb pause vältida ja kui antikoagulantravi apiksabaaniga on vaja mingil põhjusel ajutiselt katkestada, tuleb ravi uuesti alustada võimalikult kiiresti.

#### Spinaal-/epiduraalanesteesia või –punktsioon

Neuraksiaal- (spinaal-/epiduraalanesteesia) või spinaal-/epiduraalpunktsiooni kasutamisel on trombemboolsete tüsistuste vältimiseks tromboosivastaseid ravimeid saavatel patsientidel epiduraal-

või spinaalhematoomi tekkimise oht, mis võib põhjustada pikaajalise või püsiva paralüüsi. Seda riski võib suurendada püsiepiduraalkateetri kasutamine operatsioonijärgsel perioodil või hemostaasi mõjutavate ravimite samaaegne kasutamine. Püsiepiduraal- või intratekaalkateeter tuleb eemaldada vähemalt 5 tundi enne apiksabaani esimese annuse manustamist. Risk võib suurened ka traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral. Patsiente tuleb sageli kontrollida neuroloogiliste häirete tunnuste ja sümptomite suhtes (nt tundetus või nõrkus jalgades, soolestiku või põie düsfunktsioon). Neuroloogilise häire märkamisel tuleb kiiresti panna diagnoos ja alustada ravi. Enne neuraktsiaalset sekkumist peab arst kaaluma võimaliku kasu ja riski suhet antikoagulante saavatel patsientidel või patsientidel, kes hakkavad tromboosiprofülaktilikaks antikoagulante saama.

Puudub apiksabaani kasutamise kliiniline kogemus koos püsintratekaal- või epiduraalkateetriga. Sellise vajaduse korral ning farmakokineetiliste andmete alusel peab apiksabaani viimase annuse ja kateetri eemaldamise vahele jääma vähemalt 20...30 tundi (st kahekordne ravimi poolväärtusaeg) ning enne kateetri eemaldamist peab vahele jätma vähemalt ühe annuse. Apiksabaani järgmise annuse võib manustada vähemalt 5 tundi pärast kateetri eemaldamist. Nagu kõikide uute antikoagulantravimite puhul, on neuraktsiaalblokaadi kasutamise kogemus vähene ning seetõttu peab olema äärmiselt ettevaatlik apiksabaani manustamisel neuraktsiaalblokaadi ajal.

#### Hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE-ga patsiendid või patsiendid, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat

Apiksabaani ei soovitata kasutada fraksioneerimata hepariini alternatiivina kopsuembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või võivad vajada trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna apiksabaani ohutus ja efektiivsus ei ole nende kliiniliste haigusseisundite korral tõestatud.

#### Aktiivse vähkkasvajaga patsiendid

Aktiivse vähkkasvajaga patsientidel võib olla suur risk nii venoosse trombemboolia kui ka veritsuste tekkeks. Apiksabaani kaalumisel SVT või KATE raviks vähkkasvajaga patsientidel tuleb hoolikalt hinnata kasu ja riske (vt ka lõik 4.3).

#### Neerukahjustusega patsiendid

Piiratud kliinilised andmed näitavad, et apiksabaani plasmakontsentratsioonid on raske neerukahjustusega (kreatiniini kiirens 15...29 ml/min) patsientidel suurenenud, mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kiirens 15...29 ml/min) tuleb apiksabaani kasutada ettevaatusega venoosse trombemboolia ennetamiseks plaanilise puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni korral (VTEp), SVT ja KATE raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks (VTEt) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevälvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel, raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kiirens 15...29 ml/min) ning patsientidel, kelle seerumi kreatiniinitase on  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromooli/l), mis on seotud vanusega  $\geq 80$  aastat või kehakaaluga  $\leq 60$  kg, tuleb kasutada apiksabaani madalamat annust 2,5 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Kuna puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on  $< 15$  ml/min või kes saavad dialüüsi, ei soovitata apiksabaani nendel patsientidel kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Eakad patsiendid

Kõrge vanus võib suurendada veritsusriski (vt lõik 5.2). Samuti tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega apiksabaani ja atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni, sest esineb suurem verejooksuohu.

#### Kehakaal

Väike kehakaal ( $< 60$  kg) võib suurendada veritsusriski (vt lõik 5.2).

#### Maksakahjustusega patsiendid

Apiksabaan on vastunäidustatud patsientidel, kellel esinev maksahaigus on seotud koagulopaatia ja

kliiniliselt olulise verejooksuohuga (vt lõik 4.3).

Ravimit ei ole soovitatav kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Ravimit peab kasutama ettevaatusega kerge või keskmise raskusega maksakahjustuse korral (Child-Pugh' aste A või B) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Uuringus ei osalenud patsiendid, kellel oli suurenenud maksaensüümide aktiivsus ALAT/ASAT > 2 x ULN või üldbilirubiin  $\geq$  1,5 x ULN. Seetõttu tuleb apiksabaani sellel populatsioonil kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.2). Enne apiksabaani kasutamist tuleb osana standardsest kliinilisest hindamisest teha maksafunktsiooni test.

#### Koostoime tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega

Apiksabaani kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega, nagu asooli-tüüpi seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) ja HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir). Nende ravimite toimed võib apiksabaani ekspositsioon suurenda kaks korda (vt lõik 4.5) või ka rohkem apiksabaani ekspositsiooni suurendavate täiendavate faktorite (nt raske neerukahjustus) korral.

#### Koostoime CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega

Apiksabaani kasutamine koos tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenütoin, karbamasepiin, fenobarbitaal või naistepunaürt) võib viia apiksabaani ekspositsiooni vähenemiseni u 50% võrra. Kodade virvendusarütmia patsientide kliinilises uuringus täheldati vähenenud efektiivsust ja suuremat veritsuse riski, kui apiksabaani manustati koos tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega võrreldes apiksabaani kasutamisel eraldi.

Patsientidele, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega, kehtivad järgmised soovitusel (vt lõik 4.5):

- apiksabaani tuleb kasutada ettevaatusega venoosse trombemboolia ennetamiseks plaanilise puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni korral, ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks;
- SVT ja KATE raviks ei tohi apiksabaani kasutada, sest efektiivsus ei pruugi olla tagatud.

#### Reieluukaelamurru operatsioon

Kliinilistes uuringutes ei ole apiksabaani uuritud patsientidel, kellele tehakse reieluukaelamurru operatsioon, et hinnata ravimi efektiivsust ja ohutust nendel patsientidel. Seetõttu ei soovitata ravimit nendel patsientidel kasutada.

#### Laboratoorsed näitajad

Apiksabaani toimemehhanismi põhjal on oodata muutusi hüübimistestides [nt protrombiiniaeg (PT), INR ja aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT)]. Terapeutilise annuse kasutamisel on nendes hüübimistestides täheldatud muutused väikesed ning väga varieeruvad (vt lõik 5.1).

#### Teave abiainete kohta

##### *Laktoos*

Aboxoma sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

##### *Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

Apiksabaani manustamine koos tugeva CYP3A4 ja P-gp inhibiitori ketokonasooliga (400 mg üks kord ööpäevas) viis apiksabaani keskmise AUC 2-kordse ja keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) 1,6-kordse suurenemiseni.

Apiksabaani kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega nagu asooli-tüüpi seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) ja HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir) (vt lõik 4.4).

Toimeained, mida ei peeta nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevateks inhibiitoriteks (nt amiodaroon, klaritromütsiin, diltiaseem, flukonasool, naprokseen, kinidiin, verapamiil), suurendavad apiksabaani plasmakontsentratsiooni tõenäoliselt vähemal määral. Apiksabaani annust ei ole vaja muuta koosmanustamisel ravimitega, mis ei ole CYP3A4 ja P-gp tugevad inhibiitorid. Näiteks diltiaseemi (360 mg üks kord ööpäevas) toimel, mida loetakse mõõdukaks CYP3A4 ja nõrgaks P-gp inhibiitoriks, suurenesid apiksabaani keskmine AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 1,4 ja 1,3 korda. Naprokseeni (500 mg ühekordse annusena) toimel, mis on P-gp, kuid mitte CYP3A4 inhibiitor, suurenesid apiksabaani keskmine AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 1,5 ja 1,6 korda. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) toimel, mis on P-gp inhibiitor ja tugev CYP3A4 inhibiitor, suurenesid apiksabaani keskmine AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 1,6 ja 1,3 korda.

### CYP3A4 ja P-gp indutseerijad

Apiksabaani samaaegne manustamine koos tugeva CYP3A4 ja P-gp indutseerija rifampitsiiniga viis apiksabaani keskmiste AUC ja  $C_{max}$  väärtuste vähenemiseni vastavalt ligikaudu 54% ja 42% võrra. Apiksabaani samaaegne kasutamine koos teiste tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega (nt fenütoin, karbamasepiin, fenobarbitaal või naistepunaürt) võib samuti viia apiksabaani plasmakontsentratsiooni languseni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel ei ole vaja apiksabaani annust muuta, kuid patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega, tuleb apiksabaani kasutada ettevaatusega venoosse trombemboolia ennetamiseks plaanilise puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni korral, ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevälvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel ning SVT ja KATE taastekke ennetamiseks.

Apiksabaani ei ole soovitatav kasutada SVT ja KATE raviks patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega, sest efektiivsus ei pruugi olla tagatud (vt lõik 4.4).

### Antikoagulandid, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, SSRI-d/SNRI-d ja MSPVA-d

Suurenenud verejooksuohu tõttu on samaaegne ravi teiste antikoagulantidega vastunäidustatud, v.a antikoagulantravi muutmise erijuhtudel, kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annustes, mis on vajalikud avatud tsentraalse venoosse või arteriaalse kateetri säilitamiseks, või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse kodade virvendusarütmia korral tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõik 4.3). Pärast enoksapariini (40 mg ühekordse annusena) ja apiksabaani (5 mg ühekordse annusena) kombineeritud manustamist täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa aktiivsusele.

Apiksabaani manustamisel koos 325 mg atsetüülsalitsüülhappega üks kord ööpäevas ei ilmnenud farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid.

Apiksabaani manustamisel koos klopidogreeliga (75 mg üks kord ööpäevas) või 75 mg klopidogreeli ja 162 mg atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga üks kord ööpäevas või koos prasugreeliga (60 mg, seejärel 10 mg üks kord ööpäevas) I faasi uuringutes ei ilmnenud veritsusaja olulist suurenemist ega trombotsüütide agregatsiooni täiendavat inhibeerimist võrreldes trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivate ravimite manustamisega ilma apiksabaanita. Hüübimistestide tulemuste (PT, INR ja aPTT) suurenemine oli kooskõlas apiksabaani monoterapia puhul täheldatuga.

P-gp inhibiitor naprokseen (500 mg) viis apiksabaani keskmiste AUC ja  $C_{max}$  väärtuste suurenemiseni vastavalt 1,5 ja 1,6 korda. Apiksabaaniga seonduvalt täheldati vastavaid tõuse hüübimistestide tulemustes. Pärast apiksabaani ja naprokseeni samaaegset manustamist ei täheldatud muutusi

naprokseeni toimes arahhidoonhappe poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsioonile ega veritsusaja kliiniliselt olulist pikenemist.

Nendele leidudele vaatamata võib koos apiksabaaniga manustatavate trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivate ravimite korral esineda individuaalselt rohkem väljendunud farmakodünaamiline vastus. Ettevaatlik peab olema apiksabaani manustamisel koos SSRI-de/SNRI-de, MSPVA-de, ASA ja/või P2Y12 inhibiitoritega, sest need ravimid viivad tüüpiliselt veritsusaja pikenemiseni (vt lõik 4.4).

Samaaegse manustamise kohta teiste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega (nagu GPIIb/IIIa retseptori antagonistid, dipüridamool, dekstraan või sulfiinpürasoon) või trombolüütiliste ainetega on kogemus piiratud. Kuna need ravimid suurendavad verejooksu riski, siis nende ainete kasutamine koos apiksabaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

#### Muu samaaegne ravi

Apiksabaani manustamisel koos atenolooli või famotidiiniga ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid täheldatud. 10 mg apiksabaani manustamisel koos 100 mg atenolooliga puudus kliiniliselt oluline toime apiksabaani farmakokineetikale. Pärast kahe ravimi koosmanustamist olid apiksabaani keskmised AUC ja  $C_{max}$  väärtused 15% ja 18% madalamad kui üksinda manustamisel. 10 mg apiksabaani ja 40 mg famotidiini koosmanustamisel puudus toime apiksabaani AUC ja  $C_{max}$  väärtustele.

#### Apiksabaani toime teistele ravimitele

Apiksabaani *in vitro* uuringud ei ole näidanud inhibeerivat toimet CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 või CYP3A4 aktiivsusele ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) ning on näidanud nõrka inhibeerivat toimet CYP2C19 aktiivsusele ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) kontsentratsioonide puhul, mis on oluliselt suuremad kui patsientidel täheldatavad maksimaalsed plasmakontsentratsioonid. Kontsentratsioonid kuni  $20 \mu M$  ei indutseerinud apiksabaan CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4/5. Seetõttu ei ole apiksabaani toimel oodata nende ensüümide vahendusel metaboliseeruvate samaaegselt manustatavate ravimite metaboolse kliirensi muutust. Apiksabaan ei ole märkimisväärne P-gp inhibiitor.

Allpool kirjeldatud tervete isikutega läbi viidud uuringutes ei muutnud apiksabaan märkimisväärselt digoksiini, naprokseeni ega atenolooli farmakokineetikat.

#### *Digoksiin*

Apiksabaani (20 mg üks kord ööpäevas) ja P-gp substraadi digoksiini (0,25 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamine ei muutnud digoksiini AUC või  $C_{max}$  väärtusi. Järelikult ei inhibeeri apiksabaan P-gp vahendatud substraadi transporti.

#### *Naprokseen*

Apiksabaani (10 mg) ja sageli kasutatava MSPVA naprokseeni (500 mg) ühekordsete annuste koosmanustamisel puudus toime naprokseeni AUC või  $C_{max}$  väärtustele.

#### *Atenolool*

Apiksabaani (10 mg) ja sageli kasutatava beetablokaatori atenolooli (100 mg) koosmanustamine ei muutnud atenolooli farmakokineetikat.

#### Aktiivsüsi

Aktiivsöe manustamine vähendab apiksabaani ekspositsiooni (vt lõik 4.9).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Apiksabaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida apiksabaani kasutamist raseduse ajal.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas apiksabaan või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad andmed loomadel on näidanud, et apiksabaan eritub piima (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski imikule.

Imetamise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine apiksabaaniga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

#### Fertiilsus

Uuringud apiksabaani saanud loomadel ei ole näidanud toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Aboxoma ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Apiksabaani ohutust on uuritud seitsmes III faasi kliinilises uuringus, kus osales enam kui 21 000 patsienti: enam kui 5000 patsienti osales venoosse trombemboolia ennetamise (VTEp) uuringutes, enam kui 11 000 patsienti osales mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia uuringutes ning enam kui 4000 patsienti osales venoosse trombemboolia ravi (VTEt) uuringutes. Ravimi manustamise keskmine kestus oli vastavalt 20 päeva, 1,7 aastat ja 221 päeva (vt lõik 5.1).

Sagedased kõrvaltoimed olid verejooks, kontusioon, ninaverejooks ja hematoom (kõrvaltoimete profiili ja näidustuste lõikes toodud esinemissageduste kohta vt tabel 2).

Venoosse trombemboolia ennetamise (VTEp) uuringutes esines kõrvaltoimeid kokku 11%-l patsientidest, kes said 2,5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas. Apiksabaanist tingitud veritsusega seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus oli apiksabaani vs. enoksapariini uuringutes 10%.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia uuringutes oli apiksabaanist tingitud veritsusega seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus apiksabaani vs. varfariini uuringus 24,3% ja apiksabaani vs. atsetüülsalitsüülhappe uuringus 9,6%. Apiksabaani vs. varfariini uuringus oli ISTH kriteeriumitele vastavate apiksabaanist tingitud seedetrakti raskete verejooksude (sealhulgas seedetrakti ülaosa, seedetrakti alaosa ja päraku veritsuse) esinemissagedus 0,76% aastas. ISTH kriteeriumitele vastavate apiksabaanist tingitud raskete silmasiseste verejooksude esinemissagedus oli 0,18% aastas.

Venoosse trombemboolia ravi (VTEt) uuringutes oli apiksabaanist tingitud veritsusega seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus apiksabaani vs. enoksapariini/varfariini uuringus 15,6% ja apiksabaani vs. platseebo uuringus 13,3% (vt lõik 5.1).

#### Kõrvaltoimete loetelu

Tabelis 2 on nii venoosse trombemboolia ennetamisel (VTEp), mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia kui ka venoosse trombemboolia ravimisel (VTEt) esinenud kõrvaltoimed toodud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

### **Tabel 2. Kõrvaltoimete loetelu tabelina**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Venoosse trombemboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele on tehtud plaaniline puusa- või põlveliigese asendamise operatsioon (VTEp)</b>	<b>Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel on mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe või enama riskiteguriga (NVAF)</b>	<b>SVT ja KATE ravi ning SVT ja KATE taastekke ennetamine (VTEt)</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
Aneemia	Sage	Sage	Sage
Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Ülitundlikkus, allergiline ödeem ja anafülaksia	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
Angioödeem	Teadmata	Teadmata	Teadmata
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Ajuverejooks <sup>†</sup>	Teadmata	Aeg-ajalt	Harv
<i>Silma kahjustused</i>			
Silma verejooks (sh sidekesta verejooks)	Harv	Sage	Aeg-ajalt
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
Verejooks, hematoom	Sage	Sage	Sage
Hüpotensioon (sh protseduuriga seotud hüpotensioon)	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Intraabdominaalne verejooks	Teadmata	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			
Ninaverejooks	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Veriköha	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Hingamisteede verejooks	Teadmata	Harv	Harv
<i>Seedetrakti häired</i>			
Iiveldus	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Hemorroidide veritsus	Teadmata	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Suu verejooks	Teadmata	Aeg-ajalt	Sage
Hematotseesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Pärasooleverejooks, igemete veritsemine	Harv	Sage	Sage
Retroperitoneaalne verejooks	Teadmata	Harv	Teadmata
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			
Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage

<i>Naha ja nahaaluskoeh kahjustused</i>			
Nahalööve	Teadmata	Aeg-ajalt	Sage
Alopeetsia	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Multiformne erüteem	Teadmata	Väga harv	Teadmata
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoeh kahjustused</i>			
Lihashemorraagia	Harv	Harv	Aeg-ajalt
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			
Hematuuria	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			
Ebaharilik vaginaalne verejooks, urogenitaalne verejooks	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			
Verejooks manustamiskohal	Teadmata	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<i>Uuringud</i>			
Peitvere testi positiivne tulemus	Teadmata	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>			
Kontusioon	Sage	Sage	Sage
Protseduurijärgne verejooks (sh protseduurijärgne hematoom, haavaverejooks, veresoone punktsioonikoha hematoom ja kateetri paigalduskoha verejooks), haavaeritis, sisselõikekoha verejooks (sh sisselõikekoha hematoom), operatsiooniga seotud verejooks	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Traumaatiline verejooks	Teadmata	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

\* Uuringus CV175057 (VTE pikaajaline ennetamine) generaliseerunud sügeluse juhtumeid ei esinenud.

† Termin „ajuverejooks“ hõlmab kõiki intrakraniaalseid või intraspinaalseid verejookse (s.t hemorraagiline insult või putamen, väikeaju, intraventrikulaarsed või subduraalsed verejooksud).

Apiksabaani kasutamine võib olla seotud suurema riskiga varjatud või väljendunud verejooksu tekkeks ükskõik millisest koest või organist, mille tagajärjel võib tekkida posthemorraagiline aneemia. Selle nähud, sümptomid ja raskus varieeruvad sõltuvalt verejooksu lokaliseerimisest ning raskusest või ulatusest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Apiksabaani üleannustamise tagajärjel võib suureneha verejooksuohu. Hemorraagiliste komplikatsioonide korral tuleb ravi katkestada ja kindlaks teha verejooksu allikas. Kaaluda tuleb sobiva ravi alustamist, nt kirurgiline hemostaas, värske külmutatud plasma ülekande või faktor Xa inhibiitorite toimet tühistava aine manustamine.

Kontrolliga kliinilistes uuringutes ei kaasnenud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid apiksabaani suukaudse manustamisega tervetele isikutele annustes kuni 50 mg ööpäevas 3...7 päeva vältel (25 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul või 50 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul).

Tervetel vabatahtlikel vähendas aktiivsöe manustamine 2 ja 6 tundi pärast apiksabaani 20 mg annuse suukaudset manustamist apiksabaani kontsentratsioonija kõvera alust pindala (AUC) vastavalt 50% ja

27% võrra ja ei mõjutanud üldse maksimaalset plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ). Apiksabaani keskmine poolväärtusaeg vähenes apiksabaani eraldi manustamisel 13,4 tunnilt vastavalt 5,3 ja 4,9 tunnini, kui aktiivsütt manustati 2 ja 6 tundi pärast apiksabaani manustamist. Seega võib aktiivsöe manustamine olla kasulik apiksabaani üleannustamise või kogemata toimunud manustamise korral.

Olukordadeks, kus eluohtliku või ravile allumatu verejooksu peatamiseks tuleb antikoagulantide toime tühistada, on saadaval aine, mis tühistab faktor Xa inhibiitorite toime (vt lõik 4.4). Kaaluda võib ka protrombiinikompleksi kontsentratsioonide või rekombinantse faktor VIIa manustamist. Nagu trombiinitekke katses toimunud muutustega tõestati, toimus tervetel isikutel infusiooni lõpus apiksabaani farmakodünaamiliste toimete tühistamine ja ravieelsed väärtused saavutati 4 tunni jooksul pärast 4 faktoriga protrombiinikompleksi kontsentratsiooni 30-minutilise infusiooni algust. 4 faktoriga protrombiinikompleksi kontsentratsiooni kasutamise kohta verejooksu peatamiseks isikutel, kellele on manustatud apiksabaani, kliinilised kogemused siiski puuduvad. Praegu puudub rekombinantse faktor VIIa kasutamise kogemus apiksabaani saavatel isikutel. Rekombinantse faktor VIIa korduvat manustamist võib kaaluda ja tiitrida sõltuvalt verejooksu paranemisest.

Raskete veritsuste puhul tuleb vastavalt kohalikele võimalustele kaaluda konsulteerimist koagulatsioonialase spetsialistiga.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel vähendas hemodialüüs apiksabaani AUC 14% võrra, kui apiksabaani manustati ühekordse 5 mg suukaudse annusena. Seetõttu ei ole apiksabaani üleannustamise korral hemodialüüs tõenäoliselt efektiivne.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, otsesed Xa faktori inhibiitorid, ATC-kood: B01AF02.

#### Toimemehhanism

Apiksabaan on tugevatoimeline, suukaudselt manustatav, pöörduva, otsese ja väga selektiivse toimega faktori Xa inhibiitor. Apiksabaan ei vaja tromboosivastaseks toimeks antitrombiin III. Apiksabaan inhibeerib vaba ja hüübega seondunud faktorit Xa ja protrombinaasi aktiivsust. Apiksabaanil ei ole otsest toimet trombotsüütide agregatsioonile, kuid ta pärsib kaudselt trombiini poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni. Faktor Xa inhibeerimise teel väldib apiksabaan trombiini teket ja trombi arengut. Apiksabaani prekliinilistes loomkatsetes on demonstreeritud antitrombootilist efektiivsust arteriaalse ja veenitromboosi vältimisel annustes, mille puhul säilis hemostaas.

#### Farmakodünaamilised toimed

Apiksabaani farmakodünaamilised toimed peegeldavad tema toimemehhanismi (FXa inhibeerimine). FXa inhibeerimise tulemusena pikendab apiksabaan hüübimistestides protrombiiniaega (PT), INR-i ja aktiveeritud partsiaalset tromboplastiiniaega (aPTT). Terapeutilise annuse kasutamisel on nendes hüübimistestides täheldatavad muutused väikesed ning väga varieeruvad. Neid ei soovitata kasutada apiksabaani farmakodünaamiliste toimete hindamiseks. Trombiinitekke katses vähendas apiksabaan endogeense trombiini potentsiaali, millega mõõdetakse trombiini moodustumist inimese vereplasmas.

Apiksabaanil on ka anti-FXa aktiivsus, mida näitab faktor Xa ensüümi aktiivsuse vähenemine erinevate kommertsiaalsete FXa kittidel, kusjuures tulemused erinesid kittide lõikes. Kliinilise uuringu andmed on olemas vaid Rotachrom® hepariini kromogeenses analüüsis. Anti-FXa aktiivsusel on otsene lineaarne seos apiksabaani plasmakontsentratsiooniga, saavutades maksimaalsed väärtused apiksabaani maksimaalse plasmakontsentratsiooni ajal. Apiksabaani plasmakontsentratsiooni ja anti-FXa aktiivsuse vaheline seos on apiksabaani laia annusevahemiku lõikes enam-vähem lineaarne.

Allpool on tabelis 3 esitatud prognoositava tasakaalukontsentratsiooni plasmataase ja anti-faktor Xa aktiivsus iga näidustuse korral. Patsientidel, kes pärast puusa- või põlveliigese asendusoperatsiooni

võtavad VTE ennetamise eesmärgil apiksabaani, näitavad tulemused maksimaalsete-minimaalsete sisalduste vähem kui 1,6-kordset kõikumist. Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel, kes võtavad apiksabaani ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamiseks, näitavad tulemused maksimaalsete-minimaalsete sisalduste vähem kui 1,7-kordset kõikumist. Patsientidel, kes saavad apiksabaani SVT ja KATE raviks või SVT ja KATE taastekke ennetamiseks, näitavad tulemused maksimaalsete-minimaalsete sisalduste vähem kui 2,2-kordset kõikumist.

**Tabel 3. Apiksabaani prognoositav tasakaalukontsentratsiooni plasmatase ja anti-faktor Xa aktiivsus**

	Apiksabaan C <sub>max</sub> (ng/ml)	Apiksabaan C <sub>min</sub> (ng/ml)	Apiksabaani anti- faktor Xa aktiivsus, max (RÜ/ml)	Apiksabaani anti- faktor Xa aktiivsus, min (RÜ/ml)
	Mediaan [5./95. protsentiil]			
<i>VTE ennetamine: puusa- või põlveliigese plaaniline asendusoperatsioon</i>				
2,5 mg 2 korda ööpäevas	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine: NVAf</i>				
2,5 mg 2 korda ööpäevas*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2 korda ööpäevas	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine (VTEt)</i>				
2,5 mg kaks korda ööpäevas	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg kaks korda ööpäevas	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg kaks korda ööpäevas	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Kohandatud annusega populatsioon, mis põhineb ARISTOTLE uuringus 2-l annuse kohandamise kriteeriumil 3-st.

Kuigi ravi apiksabaaniga ei nõua ekspositsiooni rutiinset jälgimist, võib kalibreeritud kvantitatiivsest anti-faktor Xa analüüsist olla kasu erandolukordades, kus apiksabaani ekspositsiooni teadmine võib aidata teha kliinilisi otsuseid, nt üleannustamise või erakorralise operatsiooni puhul.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Venoosse trombemboolia ennetamine (VTEp): plaanilisel puusa- või põlveliigese asendamise operatsioonil*

Apiksabaani kliinilise uurimisprogrammi eesmärk oli demonstreerida apiksabaani efektiivsust ja ohutust VTE vältimisel erinevatel täiskasvanud patsientidel, kellele tehti plaaniline puusa- või põlveliigese asendusoperatsioon. Kahte kesksesse, topeltpimedasse, rahvusvahelisse uuringusse, kus võrreldi kaks korda ööpäevas suu kaudu manustatud 2,5 mg apiksabaani (4236 patsienti) üks kord ööpäevas manustatud 40 mg enoksapariiniga (4228 patsienti), randomiseeriti kokku 8464 patsienti. Nendest 1262 patsienti (618 apiksabaani grupis) olid 75-aastased või vanemad, 1004 patsienti (499 apiksabaani grupis) väikese kehakaaluga ( $\leq 60$  kg), 1495 patsienti (743 apiksabaani grupis) kehamassiindeksiga  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> ja 415 patsienti (203 apiksabaani grupis) mõõduka neerukahjustusega.

Uuringus ADVANCE-3 osales 5407 patsienti, kellele tehti plaaniline puusaliiigese asendusoperatsioon, ning uuringus ADVANCE-2 osales 3057 patsienti, kellele tehti plaaniline põlveliigese asendusoperatsioon. Uuritavad said kas 2,5 mg apiksabaani suukaudselt (p.o.) kaks korda ööpäevas või 40 mg enoksapariini subkutaanselt (s.c.) üks kord ööpäevas. Apiksabaani esimene annus manustati 12...24 tundi pärast operatsiooni, samal ajal kui enoksapariini manustamist alustati 9...15 tundi enne operatsiooni. Nii apiksabaani kui ka enoksapariini manustati 32...38 päeva uuringus ADVANCE-3 ja 10...14 päeva uuringus ADVANCE-2.

Patsientide haiguslugude põhjal esines uuringutes ADVANCE-3 ja ADVANCE-2 osalenutest (8464

patiendi) 46%-l hüpertensioon, 10%-l hüperlipideemia, 9%-l diabeet ja 8%-l koronaartõbi.

Apiksabaani puhul demonstreeriti esmase tulemusnäitaja, milleks oli kõikide VTE/kombineeritud üldsuremus, ning olulise VTE tulemusnäitaja, milleks oli proksimaalse süvaveenitromboosi (SVT), mittefataalse kopsuemboolia ja VTE-ga seotud surmajuhtude kombineeritud näitaja, statistiliselt suuremat vähenemist võrreldes enoksapariiniga nii plaanilise puusa- kui ka põlveliigese asendusoperatsiooni puhul (vt tabel 4).

**Tabel 4. Efektiivsuse tulemused kesketest III faasi uuringutest**

Uuring	ADVANCE-3 (puus)			ADVANCE-2 (põlv)		
	Apiksabaan 2,5 mg p.o. kaks korda ööpäevas 35 ± 3 p	Enoksapariin 40 mg s.c. üks kord ööpäevas 35 ± 3 p	p- väärtus	Apiksabaan 2,5 mg p.o. kaks korda ööpäevas 12 ± 2 p	Enoksapariin 40 mg s.c. üks kord ööpäevas 12 ± 2 p	p- väärtus
<b>Kõik VTE/erinevatel põhjustel surmajuhud</b>						
Juhtude/uuritavate arv	27/1949	74/1917	< 0,00 01	147/976	243/997	<0,000 1
Esinemissagedus	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Suhteline risk 95% usaldusintervall	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
<b>Oluline VTE</b>						
Juhtude/uuritavate arv	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Esinemissagedus	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Suhteline risk 95% usaldusintervall	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Ohutuse tulemusnäitajad – raske verejooks (raskete ja kliiniliselt oluliste mitteraskete verejooksude kombineeritud näitaja) ja kõik verejooksud – esinesid sarnase sagedusega 2,5 mg apiksabaaniga ja 40 mg enoksapariiniga ravitud patsientidel (vt tabel 5). Kõik verejooksu kriteeriumid hõlmasid operatsioonikoha verejooksu.

**Tabel 5. Verejooksu tulemused kesketest III faasi uuringutest\***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksabaan 2,5 mg p.o. kaks korda ööpäevas 35 ± 3 p	Enoksapariin 40 mg s.c. üks kord ööpäevas 35 ± 3 p	Apiksabaan 2,5 mg p.o. kaks korda ööpäevas 12 ± 2 p	Enoksapariin 40 mg s.c. üks kord ööpäevas 12 ± 2 p
<b>Kõik ravitud</b>	n=2673	n=2659	n=1501	n=1508
<b>Raviperiood1</b>				
Raske verejooks	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Surmaga lõppenud	0	0	0	0
Raske + kliiniliselt oluline mitteraske	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
<b>Kõik</b>	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Operatsioonijärgne raviperiood2</b>				
Raske verejooks	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Surmaga lõppenud	0	0	0	0
Raske + kliiniliselt oluline mitteraske	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
<b>Kõik</b>	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\* Kõik verejooksu kriteeriumid hõlmasid operatsioonikoha verejooksu

- 1 Hõlmab juhtusid, mis tekkisid pärast enoksapariini esimese annuse manustamist (enne operatsiooni)
- 2 Hõlmab juhtusid, mis tekkisid pärast apiksabaani esimese annuse manustamist (pärast operatsiooni)

Kõrvalnähtudena esinenud veritsuste, aneemia ja transaminaaside aktiivsuse kõrvalekallete (nt ALAT-i tase) juhtude üldarv oli väiksem apiksabaani saanud patsientidel võrrelduna enoksapariini saanutega puusaliigese ja põlveliigese asendusoperatsioonil teise ja kolmanda faasi uuringutes.

Põlveliigese asendusoperatsiooni uuringus diagnoositi ettenähtud raviperioodi jooksul apiksabaani grupis 4 kopsuemboolia juhtu ja enoksapariini grupis mitte ühtegi juhtu. Kopsuemboolia suuremale arvule selgitus puudub.

Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia (NVAF)

Kokku randomiseeriti kliiniliste uuringute programmi (ARISTOTLE: apiksabaani vs. varfariini uuring, AVERROES: apiksabaani vs. atsetüülsalitsüülhappe uuring) 23 799 patsienti, sealhulgas 11 927 patsienti, kes randomiseeriti saama apiksabaani. Selle programmiga sooviti näidata apiksabaani tõhusust ja ohutust ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamisel mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel, kellel esineb üks või mitu lisariskitegurit, nagu:

- eelnev ajuinfarkt või transitoorne isheemiline atakk (TIA);
- vanus  $\geq 75$  aastat;
- hüpertensioon;
- diabeet;
- sümptomaatiline südamepuudulikkus (NYHA klass  $\geq$  II).

ARISTOTLE uuring

ARISTOTLE uuringus randomiseeriti kokku 18 201 patsienti saama topeltpimedal menetsel ravi apiksabaaniga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas [või teatud patsientidel (4,7%) annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas, vt lõik 4.2] või varfariiniga (eesmärgiks seatud INR-i vahemik 2,0...3,0). Patsiendid said uuritavat toimeainet keskmiselt 20 kuu jooksul. Patsientide keskmine vanus oli 69,1 aastat, keskmine CHADS<sub>2</sub> skoor oli 2,1 ja 18,9% patsientidest oli esinenud ajuinfarkt või transitoorne isheemiline atakk.

Selles uuringus oli apiksabaan varfariinist esmase tulemusnäitaja poolest – (hemorraagilise või isheemilise) insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel – statistiliselt olulisel määral parem (vt tabel 6).

**Tabel 6. Efektiivsuse näitajad kodade virvendusarütmia patsientidel ARISTOTLE uuringus**

	<b>Apiksabaan n=9120 n (% aastas)</b>	<b>Varfariin n=9081 n (% aastas)</b>	<b>Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)</b>	<b>p- väärts</b>
Ajuinfarkt või süsteemne emboolia	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Insult				
Isheemiline või täpsustamata	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorraagiline	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Süsteemne emboolia	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Patsientidel, kes randomiseeriti saama varfariini, oli terapeutilise vahemiku aja (*time in therapeutic range*, TTR) (INR 2...3) keskmine osakaal 66%.

Näidati, et võrreldes varfariiniga vähendas apiksabaan ajuinfarkti ja süsteemse emboolia esinemist keskuse erinevate TTR-i tasemetel arvestuses; keskuse TTR-i kõige kõrgemas kvartiilis oli apiksabaani riskisuhe varfariiniga võrreldes 0,73 (95% usaldusintervall; 0,38; 1,40).

Põhilisi raske veritsuse ja üldise suremuse sekundaarseid tulemusnäitajaid testiti eelmääratud hierarhilise testimisstrateegia abil, et kontrollida uuringu üldist 1. tüüpi vea esinemist. Statistiliselt oluline paremus ilmnis ka põhiliste raske veritsuse ja üldise suremuse sekundaarsete tulemusnäitajate põhjal (vt tabel 7). INR-i jälgimise parandamisega osutusid ebaolulisteks apiksabaani puhul (võrreldes

varfariiniga) täheldatud kasulikud toimed üldsuresuse vähendamisel.

**Tabel 7. Sekundaarsed tulemusnäitajad kodade virvendusarütmiaaga patsientidel ARISTOTLE uuringus**

	<b>Apiksabaan n=9088 n (% aastas)</b>	<b>Varfariin n=9052 n (% aastas)</b>	<b>Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)</b>	<b>p-väärtus</b>
<b>Veritsuse näitajad</b>				
Raske*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Surmaga lõppenud	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniaalne	52 (0,33)	122 (0,80)		
Raske + kliiniliselt oluline, mitte raske	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Kõik	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
<b>Teised tulemusnäitajad</b>				
Kõik surmaga lõppenud juhud	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Müokardiinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

\* Raske veritsus ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) kriteeriumite kohaselt.

ARISTOTLE uuringus oli üldine kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamise määr apiksabaani puhul 1,8% ja varfariini puhul 2,6%.

Tõhususe näitajad olid eelmääratud alarühmades, sealhulgas CHADS<sub>2</sub> skoori, vanuse, kehakaalu, soo, neerufunktsiooni seisundi, eelneva insuldi või transitoorse isheemilise ataki ja diabeedi alusel jaotatuna, kooskõlas primaarsete efektiivsuse tulemustega uuringus osalevas üldpopulatsioonis.

ISTH kriteeriumite kohaselt raskeid seedekulgla verejookse (sealhulgas seedekulgla üla- ja alaosa ning pärasoole verejookse) esines apiksabaani puhul 0,76% aastas ja varfariini puhul 0,86% aastas.

Raskete veritsuste näitajad olid eelmääratud alarühmades, sealhulgas CHADS<sub>2</sub> skoori, vanuse, kehakaalu, soo, neerufunktsiooni seisundi, eelneva insuldi või transitoorse isheemilise ataki ja diabeedi alusel jaotatuna, kooskõlas uuringus osalevas üldpopulatsioonis täheldatuga.

#### AVERROESI uuring

AVERROESI uuringus randomiseeriti kokku 5598 patsienti, keda uurijad pidasid vitamiin K antagonistidel põhineva ravi jaoks sobimatuks, saama ravi apiksabaaniga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas [või teatud patsientidel (6,4%) annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas, vt lõik 4.2] või atsetüülsalitsüülhappega. Atsetüülsalitsüülhapet manustati uurija äranägemisel üks kord ööpäevas annuses 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) või 324 mg (6,6%). Patsiendid said uuritavat toimeainet keskmiselt 14 kuu jooksul. Patsientide keskmine vanus oli 69,9 aastat, keskmine CHADS<sub>2</sub> skoor oli 2,0 ja 13,6% patsientidest oli esinenud ajuinfarkt või transitoorne isheemiline atakk.

AVERROESI uuringus liigitusid sagedasteks põhjusteks, miks patsiendid ei sobinud kasutama vitamiin K antagonistide, järgmised olukorrad: võimetus/ebatõenäolisus määrata INR-i vajalike intervallide järel (42,6%), patsient keeldus ravist vitamiin K antagonistiga (37,4%), CHADS<sub>2</sub> skoor = 1 ja arst ei soovitanud vitamiin K antagonistiga (21,3%), patsiendi puhul ei saanud olla kindel, et ta järgib vitamiin K antagonistiga raviskeemi juhiseid (15,0%), ning raskused / eeldatavad raskused patsiendiga ühenduse võtmisel, kui annust on vaja kiiresti muuta (11,7%).

AVERROES peatati sõltumatu andmejärelvalve komisjoni soovitusel plaanitust varem, sest ilmnisid selged tõendid insuldi ja süsteemse emboolia esinemissageduse vähenemise kohta koos sobiva ohutusprofiiliga.

AVERROESI uuringus oli üldine kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamise määr apiksabaani puhul

1,5% ja atsetüülsalitsüülhappe puhul 1,3%.

Selles uuringus oli apiksabaan atsetüülsalitsüülhapest esmase tulemusnäitaja poolest – (hemorraagilise, isheemilise või täpsustamata) insuldi või süsteemse emboolia ennetamisel – statistiliselt olulisel määral parem (vt tabel 8).

**Tabel 8. Põhilised efektiivsuse näitajad kodade virvendusarütmiaga patsientidel AVERROESI uuringus**

	<b>Apiksabaan n=2807 n (% aastas)</b>	<b>Atsetüül- salitsüülhappe n=2791 n (% aastas)</b>	<b>Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)</b>	<b>p-väärtus</b>
Ajuinfarkt või süsteemne emboolia*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Insult				
Isheemiline või täpsustamata	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorraagiline	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Süsteemne emboolia	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Insult, süsteemne emboolia, müokardiinfarkt või vaskulaarne surm*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Müokardiinfarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vaskulaarne surm	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Kõik surmaga lõppenud juhud†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\* Hinnatud järjestikuse testimise strateegiaga, et kontrollida uuringus üldist I tüüpi vea esinemist.

† Sekundaarne tulemusnäitaja.

Raske veritsuse esinemissageduses ei täheldatud apiksabaani ja atsetüülsalitsüülhappe vahel statistiliselt olulisi erinevusi (vt tabel 9).

**Tabel 9. Veritsusjuhtumid kodade virvendusarütmiaga patsientidel AVERROESI uuringus**

	<b>Apiksabaan n=2798 n (% aastas)</b>	<b>Atsetüül- salitsüülhappe n=2780 n (% aastas)</b>	<b>Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall)</b>	<b>p- väärtus</b>
Raske*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Surmaga lõppenud, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniaalsed, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Raske + kliiniliselt oluline, mitteraske	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Kõik	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\* Raske veritsus ISTH kriteeriumite kohaselt.

† Kliiniliselt oluline, mitteraske

*NVAF-i ja ägeda koronaarsündroomiga (ACS) ja/või perkutaanse koronaarinterventsiooni läbinud (PCI) patsiendid*

AUGUSTUSE avatud, randomiseeritud ja kontrolliga 2 × 2 faktoriaalse disainiga uuringus osalesid 4614 NVAF-iga patsienti, kellel oli äge koronaarsündroom (43%) ja/või kes läbisid PCI protseduuri (56%). Kõik patsiendid said tastravi P2Y12 inhibiitoriga (klopidogreeli 90,3%), lähtudes kohalikest ravistandarditest.

Patsiendid randomiseeriti kuni 14 päeva jooksul pärast ägedasse koronaarsündroomi haigestumist ja/või PCI protseduuri kas apiksabaani (5 mg kaks korda ööpäevas [2,5 mg kaks korda ööpäevas juhul, kui kaks või rohkem annuse vähendamise kriteeriumid olid täidetud; 4,2%-le manustati ravimit väiksemas annuses]) või vitamiin K antagonistide rühma ja kas atsetüülsalitsüülhappe (81 mg üks kord ööpäevas) või platseebo rühma. Uuritavate keskmine vanus oli 69,9 aastat, 94%-l randomiseeritud

patsientidest oli CHA2DS2-VASc-skoor > 2 ja 47%-l patsientidest oli HAS-BLED-skoor > 3. Vitamiin K antagonistide saanud patsientide TTR-i (INR 2...3) osakaal oli 56%, alla TTR-i oldi 32% ajast ja üle TTR-i oldi 12% ajast.

AUGUSTUSE uuringu põhiline eesmärk oli hinnata ohutust, mille esmane tulemusnäitaja oli ISTH kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu tekkimise risk. Apiksabaani ja vitamiin K antagonistide võrdluse ohutuse esmane tulemusnäitaja – ISTH kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu esinemine 6. kuuks – esines apiksabaani rühmas 241-l (10,5%) uuritaval ja vitamiin K antagonistide rühmas 332-l (14,7%) uuritaval (riskitiheduste suhe = 0,69; 95% usaldusvahemik: 0,58; 0,82; kahepoolne  $p < 0,0001$  mittehalvemuse kohta ja  $p < 0,0001$  paremuse kohta). Vitamiin K antagonistide saanud patsientide rühma kohta TTR-i alarühmade järgi tehtud lisaanalüüsid näitasid, et suurim verejooksurisk oli seotud TTR-i väikseima kvartiiliga. Apiksabaani ja TTR-i suurima kvartiili rühmades olid sarnased veritusmäärad. Atsetüülsalitsüülhappe rühma ja platseeborühma vahelisest võrdlusest nähtub, et ohutuse esmane tulemusnäitaja – ISTH kriteeriumitele vastava raske verejooksu või kliiniliselt olulise mitteraske verejooksu esinemine 6. kuuks – ilmnis atsetüülsalitsüülhappe rühmas 367 (16,1%) ja platseeborühmas 204 (9,0%) juhul (riskitiheduste suhe = 1,88; 95% usaldusvahemik: 1,58; 2,23; kahepoolne  $p < 0,0001$ ).

Täpsemalt tekkis atsetüülsalitsüülhappe rühmas 157-l (13,7%) ja platseeborühmas 84-l (7,4%) apiksabaaniga ravitud patsientidest raske või kliiniliselt oluline mitteraske verejooks. Vitamiin K antagonistiga ravitud patsientidest tekkis raske või kliiniliselt oluline mitteraske verejooks atsetüülsalitsüülhappe rühmas 208-l (18,5%) ja platseeborühmas 122-l (10,8%).

Teisi raviefekte hinnati uuringu teisest tulemusnäitajana, kasutades liittulemusnäitajaid. Apiksabaani ja vitamiin K antagonistide võrdlusest nähtub, et surma või taashospitaliseerimise liittulemusnäitaja ilmnis 541-l (23,5%) apiksabaaniga ravitud patsiendil ja 632-l (27,4%) vitamiin K antagonistiga ravitud patsiendil. Surma või isheemilise sündmuse (insult, müokardi infarkt, stendi tromboos või erakorralise revaskularisatsiooni vajadus) liittulemusnäitaja ilmnis 170-l (7,4%) apiksabaaniga ravitud patsiendil ja 182-l (7,9%) vitamiin K antagonistiga ravitud patsiendil. Atsetüülsalitsüülhappe ja platseebo rühma võrdlusest nähtub, et surma või taashospitaliseerimise liittulemusnäitaja ilmnis 604-l (26,2%) atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsiendil ja 569-l (24,7%) platseebot saanud patsiendil. Surma või isheemilise sündmuse (insult, müokardi infarkt, stendi tromboos või erakorralise revaskularisatsiooni vajadus) liittulemusnäitaja ilmnis 163-l (7,1%) atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsiendil ja 189-l (8,2%) platseebot saanud patsiendil.

#### Kardioversioonile suunatud patsiendid

Avatud, mitmekeskuselises uuringus EMANATE osales 1500 patsienti, kes ei olnud varem suukaudset antikoagulantravi saanud või kelle eelnev ravi oli kestnud vähem kui 48 tundi, ja kellel oli NVAF-i tõttu kavas plaaniline kardioversioon. Patsiendid randomiseeriti kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamiseks suhtes 1 : 1 apiksabaani- või hepariini- ja/või VKA-rühma. Elektriline ja/või farmakoloogiline kardioversioon tehti pärast vähemalt viie apiksabaani annuse 5 mg kaks korda ööpäevas (või valitud patsientidel 2,5 mg kaks korda ööpäevas [vt lõik 4.2]) manustamist või vähemalt kahe tunni möödumisel 10 mg küllastusannuse (või valitud patsientidel 5 mg [vt lõik 4.2]) manustamisest, juhul kui kardioversioon tuli teha varem. Apiksabaani rühmas said 342 patsienti küllastusannuse (331 patsienti said 10 mg annuse ja 11 patsienti 5 mg annuse).

Apiksabaani rühmas insulite ei esinenud (0%) ( $n = 753$ ); hepariini- ja/või VKA-rühmas oli kuus insuldijuhtu (0,80%) ( $n = 747$ ; suhteline risk 0,00; 95% usaldusintervall 0,00; 0,64). Apiksabaani rühmas registreeriti kaks mis tahes põhjusega surmajuhtumit (0,27%); hepariini- ja/või VKA-rühmas suri üks patsient (0,13%). Süsteemse emboolia juhtudest ei teatatud.

Apiksabaani rühmas registreeriti kolm rasket verejooksu (0,41%) ja 11 kliiniliselt olulist, mitterasket verejooksu (1,50%); hepariini- ja/või VKA- rühmas olid need näitajad vastavalt kuus (0,83%) ja 13 (1,80%).

See eksploratiivne uuring näitas apiksabaani ning hepariini ja/või VKA ravirühmas võrreldavaid

efektiivsuse ja ohutuslaseid tulemusi sõltumata rakendatud kardioversiooni strateegiast.

SVT ja KATE ravi ning SVT ja KATE taastekke ennetamine (VTet)

Kliiniline uurimisprogramm (AMPLIFY: apiksabaan vs. enoksapariin/varfariin, AMPLIFY-EXT: apiksabaan vs. platseebo) töötati välja eesmärgiga tõendada apiksabaani efektiivsust ja ohutust SVT ja/või KATE ravis (AMPLIFY) ning pikaajalises ravis SVT ja/või KATE taastekke ennetamiseks pärast 6...12 kuu pikkust SVT ja/või KATE ravi antikoagulandiga (AMPLIFY-EXT). Mõlemad uuringud olid randomiseeritud, paralleelrühmadega, topeltpimedad ja rahvusvahelised ning neisse kaasati sümptomaatilise proksimaalse SVT-ga või sümptomaatilise KATE-ga patsiendid. Kõiki peamisi ohutuse ja efektiivsuse tulemusnäitajaid hindas sõltumatu komitee, mille liikmetele kohaldus pimemenetlus.

AMPLIFY uuring

AMPLIFY uuringus osales kokku 5395 patsienti, kes randomiseeriti ravirühma, mis sai 10 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas seitsme päeva jooksul ja seejärel 5 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas kuue kuu jooksul, või rühma, mis sai enoksapariini 1 mg/kg subkutaanselt kaks korda ööpäevas vähemalt viie päeva jooksul (kuni INR oli  $\geq 2$ ) ja kuue kuu jooksul suukaudselt varfariini (eesmärgiks seatud INR-i vahemik 2,0...3,0).

Keskmine vanus oli 56,9 aastat ning randomiseeritud patsientidest 89,8%-l esines esilekutsumata venoosse trombemboolia sümptomeid.

Patsientidel, kes randomiseeriti saama varfariini, oli terapeutilise vahemiku aja (*time in therapeutic range*, TTR) (INR 2,0...3,0) keskmine osakaal 60,9. Apiksabaan vähendas korduvat sümptomaatilist venoosset trombembooliat või venoosse trombembooliaga seotud surmajuhte keskuse erinevate TTR-i tasemete arvestuses; keskuse TTR-i kõige kõrgemas kvartiilis oli apiksabaani suhteline risk enoksapariini/varfariiniga võrreldes 0,79 (95% usaldusintervall; 0,39; 1,61).

Uuringus ei olnud apiksabaan korduva sümptomaatilise venoosse trombemboolia (surmaga mittelõppenud SVT või surmaga mittelõppenud KATE) või venoosse trombembooliaga seotud surmajuhtude kombineeritud esmase tulemusnäitaja alusel enoksapariinist/varfariinist madalama efektiivsusega (vt tabel 10).

**Tabel 10. Efektiivsuse näitajad AMPLIFY uuringus**

	Apiksabaan n=2609 n (%)	Enoksapariin/ varfariin n=2635 n (%)	Suhteline risk (95% usaldusintervall)
VTE või VTE-ga seotud surmajuhud	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
SVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
KATE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-ga seotud surmajuhud	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE või erinevate põhjustega surmajuhud	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE või südame-veresoonkonnaga seotud surmajuhud	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, VTE-ga seotud surmajuhud või raske verejooks	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

\* Enoksapariini/varfariiniga võrreldes mittemadalama efektiivsusega (p-väärtus < 0,0001)

Apiksabaani efektiivsusnäitajad venoosse trombemboolia esmasel ravil olid sarnased patsientidel, kes said ravi KATE tõttu [suhteline risk 0,9; 95% usaldusintervall (0,5; 1,6)] või SVT tõttu [suhteline risk

0,8; 95% usaldusintervall (0,5; 1,3)]. Efektiivsusnäitajad olid alarühmade (sh vanus, sugu, kehamassiindeks, neerufunktsioon, kopsuemboolia indeks, süvaveenitrombi asukoht ja parenteraalse hepariini varasem kasutamine) lõikes üldjuhul sarnased.

Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli raske verejooks. Uuringus oli apiksabaan esmase ohutuse tulemusnäitaja osas enoksapariinist/varfariinist statistiliselt oluliselt parem [suhteline risk 0,31; 95% usaldusintervall (0,17; 0,55), p-väärtus < 0,0001] (vt tabel 11).

**Tabel 11. Verejooksu tulemused AMPLIFY uuringus**

	Apiksabaan n=2676 n (%)	Enoksapariin/ varfariin n=2689 n (%)	Suhteline risk (95% usaldusintervall)
Raske	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Raske + kliiniliselt oluline, mitteraske	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Kerge	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Kõik	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Hinnanguliselt oli mis tahes anatoomilises piirkonnas esinevate raskete ja kliiniliselt oluliste mitteraskete verejooksude esinemissagedus apiksabaani rühmas enoksapariini/varfariini rühmaga võrreldes üldiselt madalam. ISTH kriteeriumitele vastavat seedetrakti rasket verejooksu esines kuuel (0,2%) apiksabaaniga ravitud patsiendil ning seitsmeteistkümmel (0,6%) enoksapariini/varfariiniga ravitud patsiendil.

#### AMPLIFY-EXT uuring

AMPLIFY-EXT uuringus osales kokku 2482 patsienti, kes randomiseeriti ravirühma, mis sai 2,5 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas, 5 mg apiksabaani suukaudselt kaks korda ööpäevas või platseebot 12 kuu jooksul pärast 6 kuni 12 kuud kestnud esmase antikoagulantravi lõpetamist. Neist patsientidest 836 (33,7%) osales enne AMPLIFY-EXT uuringuga liitumist AMPLIFY uuringus.

Keskmine vanus oli 56,7 aastat ning randomiseeritud patsientidest 91,7%-l esines esilekutsumata venoosse trombemboolia sümptomeid.

Uuringus olid apiksabaani mõlemad annused sümptomaatilise, korduva venoosse trombemboolia (surмага mittelõppenud SVT või surмага mittelõppenud KATE) või erinevate põhjustega surmajuhtude esmase tulemusnäitaja alusel platseebost statistiliselt oluliselt paremad (vt tabel 12).

**Tabel 12. Efektiivsuse näitajad AMPLIFY-EXT uuringus**

				Suhteline risk (95% usaldusintervall)	
	Apiksabaan 2,5 mg (N=840)	Apiksabaan 5,0 mg (N=813)	Platseebo (N=829)	Apiksabaan 2,5 mg apiksabaani vs. platseebo	Apiksabaan 5 mg apiksabaani vs. platseebo
	n (%)				
Korduv VTE või erinevate põhjustega surmajuhud	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) <sup>¥</sup>	0,19 (0,11, 0,33) <sup>¥</sup>
SVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
KATE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Kõik surmajuhtud	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		

Korduv VTE või VTE-ga seotud surmajuhud	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Korduv VTE või südame-veresoonkonnaga seotud surmajuhud	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Surmaga mitteloppenud SVT <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Surmaga mitteloppenud KATE <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
VTE-ga seotud surmajuhud	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

¥ p-väärtus < 0,0001

\* Nende patsientide korral, kelle koondtulemusnäitaja hõlmas rohkem kui ühte juhtumit, teatati vaid esimesest juhtumist (kui uuringus osalejatel tekkis näiteks nii SVT kui ka KATE, siis teatati vaid SVT-st)

† Üksikutel patsientidel võis esineda rohkem kui üks seisund ja nad võivad olla esindatud mõlemas klassifikatsioonis

Apiksabaani efektiivsus korduva venoosse trombemboolia ennetamisel püsis alarühmade (sh vanus, sugu, kehamassiindeks ja neerufunktsioon) lõikes.

Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli raske verejooks raviperioodil. Uuringus ei olnud raske verejooksu esinemissagedus apiksabaani kummagi annuse rühmas platseebo rühmast statistiliselt erinev. Raskete ja kliiniliselt oluliste mitteraskete verejooksude, kergete verejooksude ja kõigi verejooksude esinemissageduses ei olnud apiksabaani 2,5 mg kaks korda ööpäevas ja platseebot saanud ravirühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi (vt tabel 13).

**Tabel 13. Verejooksu tulemused AMPLIFY-EXT uuringus**

	Apiksabaan	Apiksabaan	Platseebo	Suhteline risk (95% usaldusintervall)	
	2,5 mg (n=840)	5 mg (n=811)	(n=826)	Apiksabaan 2,5 mg vs. platseebo	Apiksabaan 5 mg vs. platseebo
		n (%)			
Raske	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Raske + kliiniliselt oluline, mitteraske	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Kerge	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Kõik	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

ISTH kriteeriumitele vastav seedetrakti raske verejooks esines ühel (0,1%) patsiendil, kes sai 5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas, mitte ühelgi patsiendist, kes said 2,5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas, ja ühel (0,1%) platseeborühma kuulunud patsiendil.

### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Aboxoma´ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta venoosse ja arteriaalse emboolia ning tromboosi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Kuni 10 mg annuste puhul on apiksabaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 50%. Apiksabaan imendub kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. 10 mg annuse manustamine koos toiduga ei mõjuta apiksabaani AUC või  $C_{max}$  väärtusi. Apiksabaani võib võtta koos toiduga või ilma.

Kuni 10 mg suukaudsete annuste puhul on apiksabaanil lineaarne farmakokineetika, ekspositsioon suureneb proportsionaalselt annusega. 25 mg ja suuremate annuste puhul väheneb apiksabaani aeglustunud lahustumise tõttu imendumine ja biosaadavus. Apiksabaani ekspositsiooni näitajad varieeruvad vähesel või keskmisel määral, mida näitab individuaalne ja uuritavate vaheline varieeruvus vastavalt ~20% CV ja ~30% CV.

Pärast 10 mg apiksabaani suukaudset manustamist 2 purustatud 5 mg tabletina, mis olid suspendeeritud 30 ml vees, oli saavutatud kontsentratsioon võrreldav kontsentratsiooniga pärast 2 terve 5 mg tableti manustamist. Pärast 10 mg apiksabaani suukaudset manustamist 2 purustatud 5 mg tabletina 30 g õunapüreega saavutatud  $C_{max}$  ja AUC olid vastavalt 21% ja 16% väiksemad kui 2 terve 5 mg tableti manustamisel. Kontsentratsiooni vähenemist ei loetud kliiniliselt oluliseks.

Pärast purustatud 5 mg apiksabaani tableti, mis oli suspendeeritud 60 ml 5% glükoosi vesilahuses, manustamist nasogastraalsondi kaudu oli kontsentratsioon sarnane kontsentratsiooniga, mida täheldati teistes kliinilistes uuringutes, milles tervetele uuringus osalejatele manustati ühekordse suukaudse annusena 5 mg apiksabaani tabletti.

Võttes arvesse apiksabaani prognoositavat, annusega proportsionaalset farmakokineetilist profiili, on selle biosaadavuse kohta läbiviidud uuringutest saadud tulemused kohaldatavad apiksabaani väiksemate annuste suhtes.

### Jaotumine

Inimestel on ravimi seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 87%. Jaotusruumala ( $V_{ss}$ ) on ligikaudu 21 liitrit.

### Biotransformatsioon ja eritumine

Apiksabaanil on mitu eliminatsiooniteed. Inimesele manustatud apiksabaani annusest ligikaudu 25% eritub metaboliididena, millest enamuse eritub roojaga. Apiksabaani eritumine neerude kaudu moodustab ligikaudu 27% kogukliirensist. Kliinilistes ja mittekliinilistes uuringutes on täheldatud täiendavat eritumist vastavalt sapi kaudu ja otsest eritumist soolestikust.

Apiksabaani kogukliirens on ligikaudu 3,3 l/t ja poolväärtusaeg ligikaudu 12 tundi.

Biotransformatsioon toimub põhiliselt O-demetüülimise ja 3-oksopiperidinüülrühma hüdroksüülimise teel. Apiksabaan metaboliseerub peamiselt CYP3A4/5 ning vähesel määral CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2J2 kaudu. Muutumatu kujul apiksabaan on põhiline toimeainega seotud komponent inimese plasmas, aktiivsed tsirkuleerivad metaboliidid puuduvad. Apiksabaan on transportvalkude, P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat.

### Eakad

Eakatel patsientidel (üle 65-aastased) olid plasmakontsentratsioonid kõrgemad kui noorematel patsientidel; keskmised AUC väärtused olid ligikaudu 32% kõrgemad,  $C_{max}$  oli sarnane.

### Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häiretel puudus mõju apiksabaani maksimaalsele kontsentratsioonile. Apiksabaani ekspositsiooni tõus oli korrelatsioonis neerufunktsiooni langusega, mida hinnati mõõdetud kreatiiniini kliirensi järgi. Kerge (kreatiiniini kliirens 51...80 ml/min), keskmise raskusega (kreatiiniini kliirens 30...50 ml/min) ja raske (kreatiiniini kliirens 15...29 ml/min) neerukahjustuse korral suurenes

apiksabaani plasmakontsentratsioon (AUC) vastavalt 16, 29 ja 44% võrreldes isikutega, kellel oli normaalne kreatiniini kliirens. Neerukahjustusel puudus väljendunud toime apiksabaani plasmakontsentratsiooni ja anti-FXa aktiivsuse vahelisele seosele.

Vahetult pärast hemodialüüsi manustatud ühekordse apiksabaani 5 mg annusega suurenes lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel apiksabaani AUC 36% võrra võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientide näitudega. Kaks tundi pärast ühekordse 5 mg apiksabaani annuse manustamist alustatud hemodialüüsiga vähenes lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel apiksabaani AUC 14% võrra, mis vastab apiksabaani dialüüsi kliirensile 18 ml/min. Seetõttu ei ole apiksabaani üleannustamise korral hemodialüüs tõenäoliselt efektiivne.

#### Maksakahjustus

Uuringus, kus võrreldi kaheksat kerge maksakahjustusega [Child-Pugh A skoor 5 (n=6) ja skoor 6 (n=2)] ja kaheksat keskmise raskusega maksakahjustusega [Child-Pugh B skoor 7 (n=6) ja skoor 8 (n=2)] isikut 16 terve kontrollisikuga, ei olnud maksakahjustusega isikutel 5 mg apiksabaani ühekordse annuse farmakokineetika ja farmakodünaamika muutunud. Anti-faktor Xa aktiivsuse ja INR-i muutused olid võrreldavad kerge kuni mõõduka maksakahjustusega isikutel ja tervel isikutel.

#### Sugu

Naistel oli apiksabaani ekspositsioon ligikaudu 18% suurem kui meestel.

#### Etniline kuuluvus ja rass

I faasi uuringutest saadud andmed ei näidanud apiksabaani farmakokineetika tuvastatavat erinevust valge nahavärviga, Aasia päritolu ja mustanahaliste isikute vahel. Leiud populatsiooni farmakokineetilise analüüsist patsientidel, kes said apiksabaani, olid üldiselt kooskõlas I faasi tulemustega.

#### Kehakaal

Võrreldes apiksabaani ekspositsiooniga 65...85 kg kaaluvatel isikutel, oli kehakaal > 120 kg seotud ligikaudu 30% madalama ekspositsiooniga ning kehakaal < 50 kg ligikaudu 30% kõrgema ekspositsiooniga.

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Farmakokineetika/farmakodünaamika (PK/PD) suhet apiksabaani plasmakontsentratsiooni ja mitmete PD tulemusnäitajate (anti-FXa aktiivsus, INR, PT, aPTT) vahel on hinnatud pärast väga erinevate annuste (0,5...50 mg) manustamist. Apiksabaani plasmakontsentratsiooni ja anti-faktor Xa aktiivsuse vahelist suhet kirjeldati kõige paremini lineaarse mudeli järgi. Patsientidel täheldatud PK/PD suhe oli kooskõlas tervetel isikutel kindlaks tehtuga.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, fertiilsuse ja embrüo-loomade arengu ning juveniilse toksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes olid kõige suuremad toimed need, mis olid seotud apiksabaani farmakodünaamilise toimega vere koagulatsiooninäitajatele. Toksilisuse uuringutes leiti kas vähene või ilma suurenemiseta toime verejooksudele. Arvestades mittekliinilises uuringus kasutatud liikide väiksemat tundlikkust võrrelduna inimesega tuleb nende tulemuste ekstrapoleerimisse inimesele suhtuda ettevaatusega.

Rottidel leiti kõrge ravimisisalduse suhe piimas / emaslooma plasmas ( $C_{max}$  ligikaudu 8, AUC ligikaudu 30), võimaliku aktiivse transpordi tõttu piima.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

## **6.1 Abiainete loetelu**

### Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Laktoosmonohüdraat  
Naatriumkroskarmelloos (E468)  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Hüdroksüetüülselluloos  
Magneesiumstearaat (E470b)

### Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)  
Propüleenglükool (E1520)  
Titaandioksiid (E171)  
Talk (E553b)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blister (PVC/PVDC/PVC läbipaistev foolium//Alumiinium foolium): 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 168 ja 200 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.  
Patsiendi hoiatuskaart on igas ravimi pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

1044921

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.11.2021

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2021